Aus der Medizinischen Klinik der Universität Münster.
Direktor: Prof. Dr. Schilling.

Der Morbus Gaucher.

Seine Vererbung mit besonderer Berücksichtigung des Gesetzes: Zur Verhütung erbkranken Nachwuchses.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU
———— MÜNSTER (WESTF.) ————

vorgelegt von

Hubert Schröer
aus Wiltrop b. Soest.

1937

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück

Dekan: Prof. Dr. Jötten.
Referent: Prof. Dr. Schilling.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen verstorbenen Eltern
gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0098

Pathologie.

Das pathologisch-anatomische Bild des Morbus Gaucher wird beherrscht von den charakteristischen Veränderungen des gesamten lymphatisch-hämatopoetischen Systems. Im Vordergrund steht die Milz.

Die Milz erreicht meist eine bedeutende, oft riesenhafte Vergrößerung, die bis zu einem Gewicht von 8100 g gehen kann, ohne daß sich ihre allgemeine Form irgendwie ändert. Die Konsistenz ist sehr derb, die gespannte Kapsel ist bei langer Krankheitsdauer zum größten Teil in eine derbe, weißliche, mehrere Millimeter dicke Schwiele umgewandelt, ein Zeichen der abgelaufenen chronischen Perisplenitis.

Die Schnittfläche ist je nach dem Anteil der mehr oder minder ausgeprägten hämochromatischen Pigmentierung rötlich grau oder bräunlich, gelegentlich selbst bis schokoladenfarben.

Seinen wesentlichen Charakter erhält der Querschnitt durch die auch makroskopisch sichtbaren Gaucherzellanhäufungen, die in dem roten Grundgewebe diffus eingestreut liegen, wodurch der Schnitt ein dicht gesprenkeltes, marmoriertes oder eigenartig bestäubtes Aussehen erhält. Die Pulpa ist nicht mehr abstreifbar, die Trabekel und Malpighischen Körperchen sind nur in seltenen Fällen zu erkennen.

Was uns aber noch besonders in der Milz als häufiger Befund auffällig erscheint, sind gröbere, herdförmige Einlagerungen, Infarkte und Nekrosen, derbfibrös-solide Knoten und blutführende Kavernen. Besonders letzteren, die man im allgemeinen nur selten findet, begegnet man beim Morbus Gaucher relativ häufig.

Durch Thrombose und Organisation entwickelt sich häufig aus ihnen ein Teil der soliden fibrösen Knoten, während ein größerer Teil aus bindegewebigem Ersatz von nekrotisch gewordenen Gaucherzellnestern hervorgeht.

Mikroskopisch zeigt die Milz sehr abweichende Bilder von der Normalmilz. Anstatt des pulpösen Gewebes mit den Blutgefäßen und den zahlreichen kleinen Zellen sieht man in jedem Teil des Schnittes großblasige, helle, polymorphe Zellen — Gaucherzellen —, mit einem oder mehreren relativ kleinen Kernen, die, wenn in der Mehrzahl vorhanden, im Zelleib regellos verteilt liegen und unregelmäßig zackig konfiguriert sind, in der Einzahl dagegen bläschenförmige Gestalt haben mit mehreren Vakuolen und exzentrisch an die Wand gedrängt sind.

Meist liegen die Gaucherzellen zusammen als alveolenartige oder auch mehr unregelmäßige Nester, die vielfach zusammenhängen und von zarten Fasern eingehüllt sind. Nach der Methode von Bielschowski und Maresch lassen sich zwischen den Gaucherzellen feine Retikulumnetze nachweisen, die oft mit den Zellkonturen innig verschmolzen sind, ein Hinweis auf die später noch zu besprechende genetische Beziehung zum Retikulum.

Die Sinus und das Pulpagewebe sind durch die großzellige Wucherung auseinandergedrängt und komprimiert worden, wobei sie an den Rand der Zellnester gedrängt und abgeplattet werden und so gefüllten venösen Sinus zum Verwechseln ähnlich sehen und deshalb auch als endotheliale Auskleidung mißdeutet werden, was bei der Frage nach der Histiogenese der Gaucherzellen von Wichtigkeit ist.

Einen besonders merkwürdigen Befund bilden typische Megakaryocyten innerhalb der Alveolen frei zwischen den Gaucherzellen oder auch in der Pulpa selbst in Verbindung mit ortho- oder polychromatisch gefärbten Normoblasten und eosino-neutro- und basophilen Elementen vom Myelocytentypus bis zu den weiteren Stadien der Kerndifferenzierung. Weiter beobachteten einige Forscher rote Blutkörperchen in den Gaucherzellen, was dann für eine Erythrophagie durch diese Zellen sprechen würde. Pigment fehlt nur bei Säuglingen und Kindern, sonst ist es ausnahmslos und, wie die Turnbullsche Reaktion zeigt, als Hämosiderin vorhanden sowohl in den Endothelien der venösen Sinus als auch in den Gaucherzellen, hier aber nur in gelöster Form und in ganz geringer Menge.

Auf noch einen ganz besonders interessanten Befund möchte ich noch hinweisen, auf den zuerst L. Pick, Waugh und Mac Intosch aufmerksam machten, daß nämlich in den Gaucherzellnestern mehr oder minder häufig Durchschnitte von kleinen Arteriolen eingeschlossen sind, die zentral oder exzentrisch liegen können. Mit den Arteriolen der Malpignischen Körper haben sie nichts zu tun. An diesen Arteriolen, namentlich an ihren Längsschnitten, kann man Bildung von Gaucherzellen aus den adventitialen und periadventitialen Zellen verfolgen. Media und Intima sind dabei ohne Abweichung. Und das Interessante bei dieser Genese ist, daß Maugh und Intosch diesen Vorgang in Verbindung sahen mit der gleichzeitigen Bildung myeloischer Elemente. Zunächst geht aus der Adventitiazelle der im Schnitt oxydasefreie! Myeloblast hervor, der dann bei der Weiterdifferenzierung unter Umwandlung des basophilen Plasmas in oxyphiles vorwiegend zu dem Seitenwege der Gaucherzellbildung abweicht. Dieser ganze Vorgang wäre also nur eine Dysmyelose. Im Gegensatz hierzu kommt L. Pick zu dem Schluß, daß nicht die Gaucherzelle hier der Abzweig einer extramedullären myeloischen Reaktion ist, sondern umgekehrt das myeloische Gewebe ein gelegentliches Begleitprodukt der Gaucherzellbildung.

Leber:

Beim Morbus Gaucher der Säuglinge und kleinen Kinder zeigt die Leber oft noch keine nachweisbaren Veränderungen. Im weiteren Verlauf der Krankheit erreicht aber auch dieses Organ eine auffallende Größe, die jedoch relativ weit hinter der der Milz zurückbleibt. Bei besonders umfangreicher Einlagerung von Gauchergewebe kann die noch wachsende kindliche Leber kompensatorisch in mächtigen, peripheren Buckeln hypertrophieren, sodaß sie eine sehr auffallende, großlappige, knollige Form erhält. Ihre Konsistenz ist wie bei der Milz auch fest und zäh, die Ränder fühlen sich plump an.

Die Oberfläche bietet bei längerer Dauer ebenfalls die Zeichen der abgelaufenen chronischen Perihepatitis.

Am Schnitt fällt uns die meist undeutlich verwaschene Läppchenzeichnung sowie die bräunliche Färbung genau wie bei der Milz auf. Das Hauptmerkmal bilden auch hier wieder grauweiße Knoten von Zellnestern, die einigermaßen an die Erscheinungsform gewisser leukämischer Infiltrate erinnern.

Mikroskopisch sieht man bei Säuglingen und jungen Kindern die Gaucherzellen ausschließlich in den Blutkapillaren, und zwar vorwiegend in den zentralen Läppchenabschnitten, liegen. Oefters erfüllen sie zugleich die Adventitia der Centralvene. Bei Erwachsenen bevorzugen sie die Capillaren in den peripheren Bezirken. Entweder liegen sie in der Einzahl oder stärker gehäuft, wodurch sie dann die Parenchymzellen zur Atrophie bringen. Ebenso findet man sie zahlreich im Glissonschen Gewebe, das hierdurch eine scheinbar außerordentliche Zunahme erfährt und eine Art von Pseudocirrhose vortäuscht.

Lymphknoten:

Von den Lymphknoten sind meist nur die intraabdominalen und intrathorakalen betroffen. Im Frühstadium der Krankheit fühlen sie sich weich an, aber mit der Zeit wird ihre Konsistenz auch hart und fibrös. Mikroskopisch findet man wieder die typisch gebauten und gelagerten Gaucherzellen in Nestern und Strängen.

Knochenmark:

Im Mark der spongiösen Knochen liegen diffus verstreute grauweiße Herde, die im Mikroskop als Gaucherzellen erkennbar sind. Nur fällt uns hier ein ganz besonderer Formwechsel der Zellen in mehr längliche und spindlige Gestalt auf, zwischen denen man besonders schön die hindurchziehenden und mit den Zellkonturen verschmelzenden Retikulumfasern beobachten kann. Manchmal ist das gesamte Knochensystem derart betroffen, daß solche Fälle klinisch als Morbus Gaucher überhaupt unerkannt bleiben und als Erkrankungen des Skelettsystems gedeutet und behandelt werden.

Die Pathogenese.

Die Ablehnung der Neoplasmanatur des Morbus Gaucher von Bovaird und die Feststellung Schlagenhaufers (1907), daß es sich hierbei um eine Systemerkrankung der gesamten lymphatisch-haematopoetischen Organe handelt, haben das Interesse nach der Ursache dieser Krankheit mächtig angeregt.

Schlagenhaufer selbst war geneigt, als Aetiologie die in seinem Falle vorhandene Tuberkulose anzunehmen mit der Hypothese, daß der Tbc.-Bazillus einen speziellen, familiär begründeten, proliferativen Reaktionsmodus im haematopoetischen System auslösen solle. Auch in neuerer Zeit (Epstein) kehrt diese Vorstellung von der toxischen Wirkung der Tbc.-Bazillen wieder, und zufälligerweise besteht bei unseren zwei Patienten ebenfalls eine Tbc., die, was außerdem noch interessant und für die Zwillingsforschung vielleicht wichtig ist, eineiige Zwillinge sind.

Wenn man aber bedenkt, daß die Zahl der Gaucher-Erkrankungen mit Tbc. gegenüber den Fällen, bei denen keine nachweisbar war, eine geringe ist, dann kann man mit den meisten Autoren die Tbc. als ätiologisches Moment wohl ablehnen. Vielleicht ist die Tbc. nur als akzidentelle Komplikation zu bewerten, was durch die enorme Ausbreitung dieser Seuche verständlich ist.

Schridde wollte die Möglichkeit einer Gewebsmißbildung geltend machen und meinte, die Zellvergrößerung sei durch Plasmahypertrophie entstanden (de Jong und van Heukelom), und sie begründeten ihre Theorie durch Kernteilungsfiguren, die sie beobachtet haben und die eine proliferative Tendenz beweisen sollten, wobei sie allein nur auf die morphologischen Erscheinungen, nicht aber auf den Inhalt und chemischen Charakter ihr Augenmerk richteten. Erst Marchand gab der pathogenetischen Auffassung die richtunggebende Wendung. Nach seinen Untersuchungen handelt es sich weder um eine protoplasmatische Hypertrophie bzw. Hyperplasie, noch viel weniger um eine Geschwulstbildung, sondern um die Speicherung einer fremdartigen Substanz, eben der Gauchersubstanz, die ihn im frischen Zustand an eine homogene, hyaline oder amyloidähnliche Substanz erinnert, aber von ihm mikrochemisch noch nicht genauer bestimmt werden konnte.

Riesel, der das Material von Marchand ebenfalls untersuchte, hat nach dem schwach positiven Ausfall der Millonschen und der Xanthoproteinreaktion und dem positiven Ergebnis der Pankreas- und Pepsinverdauung auf einen noch unbekannten Eiweißkörper geschlossen. Eine Fett- oder Lipoidnatur lehnte er wie auch Versé ab, da sie durch alle erdenklichen Reaktionen und Färbungen (Osmium — Sudan III) wie auch optische Prüfungen (Polarisation und Versés Reaktion) nicht nachweisbar war.

Im Gegensatz dazu nehmen andere Forscher wie Schultze, Kawamura und vor allem Epstein eine Lipoid-, und zwar speziell eine Cholesterinablagerung als Ursache der ganzen Affektion an. Demgegenüber haben die daraufhin gemachten Untersuchungen von Lippmann und Mandlebaum keine Störung des Cholesteringehaltes im Blute feststellen können. Sie fanden einen normalen, eher einen etwas zu niedrigen Wert, und eine vereinzelt gefundene Erhöhung besagt nichts.

Einen Schritt weiter in der Erkenntnis der Pathogenese des Morbus Gaucher hat uns Mandlebaum gebracht. Für ihn ist die Erkrankung eine Stoffwechselstörung, bei der ein komplizierter Eiweißkörper, vielleicht in Verbindung mit Phosphatiden, in die Gaucherzellen zur Ablagerung kommt, während L. Aschoff die Substanz für eine xanthelasmaartige hält.

Wir sehen, wie von zahlreichen Untersuchern alle erdenklichen Reaktionen und Färbemethoden versucht wurden, wie sie aber alle an der mikrochemischen Indifferenz des betreffenden Körpers abprallen. Erst die über die Versuche von Mandlebaum und Downey hinaus vervollkommnete Technik der chemischen Analyse eröffnete den Weg zur Erkenntnis der wahren Natur der Gauchersubstanz. Es ist das das große Verdienst von Aiello, Lieb und Epstein.

Sie stimmen mit Mandlebaum-Downey darin überein, daß es sich um eine Stoffwechselerkrankung handelt, aber deren Behauptung über die Natur der Zelleinlagerung konnten sie nicht aufrecht erhalten.

Aiello, der der Milz durch fraktionierte Extraktion mit Aether, Aceton und Alkohol sämtliche Lipoide entzog und dann das Organ selbst weiteren Analysen unterwarf, bezeichnete die Gauchersubstanz als einen im Gaucherzellplasma auftretenden, stickstofffreien Körper unbekannter, chemischer Konstitution, der in der Normalmilz nicht angetroffen wird und durch das Vorhandensein von Kohlehydratgruppen im Molekül charakterisiert wird.

Mit dieser Feststellung war auch noch keine ganz befriedigende und erschöpfende Lösung des Problems gegeben.

Erst die Untersuchung durch die von ihm nicht weiter berücksichtigte Analyse des Milzextraktes führte durch Epstein zum Ziel. Durch vergleichende chemische Untersuchungen von Normal- und Gauchermilz stellte er gemeinsam mit Karl Lorenz fest, daß die Abdunstungsrückstände der Alkoholextrakte für eine Gauchermilz, die vorher erschöpfend mit Aether extrahiert war, die dreifache Menge extrahierbarer Substanz ergaben gegenüber der Normalmilz, d. h. also, die Gauchersubstanz ist alkohollöslich und in Aether unlöslich.

Weiter konnte er aus dem alkoholischen Extrakt einen in Wasser quellbaren, phosphorfreien Körper ausfällen, den er für identisch hielt mit dem zu den Sphingogalaktosiden (-Cerebrosiden) gehörigen Cerebrin von Kossel und Freitag.

Und Hans Lieb konnte als erster den fraglichen Körper in größerer Menge chemisch rein darstellen und ihn als das gleichfalls zu den Cerebrosiden zählende, dem Cerebrin nahestehende „Kerasin“ identifizieren, dem nach Rosenheim die Formel $C_{41} H_{97} O_8 N + H_2 O$ zukommt.

Histogenese.

Als Gaucher zum ersten Male im Jahre 1882 das nach ihm benannte Krankheitsbild beschrieben hatte, erhob sich sogleich die Frage nach der Herkunft der großen Zellen, die für dieses Leiden charakteristisch sind.

Gaucher selbst bezeichnete die Krankheit als Epithelioma primitif de la rate, Hypertropie idiopatique de la rate sans l'enemie, wobei er an eine Neoplasmanatur des Milztumors dachte. Collier dagegen ist der Auffassung, daß es sich hier um endothelgleiche Zellen handeln müsse. Er fand auch in den retroperitonealen Lymphdrüsen die gleiche Zellart und hielt diesen ganzen Prozeß nicht für einen sarkomatösen oder lymphosarkomatösen, sondern für eine starke Wucherung des Endothels, also für ein richtiges Endotheliom.

Picou und Ramond nähern sich wieder mehr der Ansicht von Gaucher. Da sie in ihren Schnitten die Zellen in Alveolen wie in einem epithelialen Verbande liegen sahen, hielten sie das Ganze für ein primäres Epitheliom, das zwar gutartig beginnt, aber später malignen Charakter annimmt. Sie leiten es ab von entodermalen embryonalen Keimen — vielleicht versprengten Pankreaskeimen —. Cornil aber, der Gelegenheit hatte, die mikroskopischen Präparate von Picou und Ramond ebenfalls zu untersuchen, zweifelt diese Befunde jedoch an, da er zwischen den Zellen ein deutliches Netzgerüst sah, was gegen die Epitheliomnatur der Zellen spricht. Nach seiner Meinung handelt es sich um eine primäre Hypertrophie der Milz mit starker Proliferation des retikulären Gewebes. Bovaird lehnt ebenfalls die Neoplasmanatur ab und bezeichnet als erster den ganzen Prozeß als eine durch Endothelhyperplasie bedingte Systemerkrankung von Milz, Leber und Drüsen. Die Herde in Leber und Drüsen sind keine Metastasen, sondern an Ort und Stelle entstanden.

Brill und Mandlebaum glauben auch das Endothel als Urzelle ansprechen zu müssen, halten es aber für unrichtig, ausschließlich das Endothel dafür anzunehmen, und sie lassen durchaus die Möglichkeit offen, daß auch die Retikulumzelle die gleiche Veränderung durchmachen kann.

Desgleichen neigen de Jong Josselin — Siegenbeck, van Heukelom — Marchand — Riesel, Downey und Ewans u. a. mehr oder minder ausgesprochen zur dualistischen Genese.

Hatte schon Bovaird die Neoplasmanatur dieser Krankheit abgelehnt und ihn als eine in Milz, Leber und Lymphdrüsen systematisierte Endothelhyperplasie umschrieben, so konnte Schlagenhaufer den Begriff dieser bis dahin nur in der internationalen Literatur bekannten Krankheit noch weiter fassen und sie als ein den gesamten lymphatisch-hämatopoetischen Apparat umfassendes Leiden bezeichnen. Dagegen lehnte er die endotheliale und epitheliale Genese vollständig ab und ließ nur eine Proliferation des retikulären Gewebes zu, womit er sich auf denselben Standpunkt wie Cornil stellte.

Die Anhänger der endothelialen Genese stützen ihre Behauptung auf Grund rein morphologischer Befunde, und zwar einmal auf das

1. Vorhandensein von Gaucherzellen in den Milzsinus, die ja eine endotheliale Auskleidung haben, und
2. auf Bilder, auf denen die Zellnester von Endothelzellen umgeben erscheinen.

Gegen 1. ist folgender Einwand zu machen, daß in der Tat Gaucherzellen einzeln und in größeren Komplexen auch innerhalb der venösen Sinus zu finden sind, die als Sinus durch Endothelien zweifelsfrei gekennzeichnet sind. Aber ebenso sicher haben de Jong, van Heukelom, Riesel — Mandlebaum — Downey — Waugh und Mac Intosch erwiesen, daß in solchen Fällen Gaucherzellen erst sekundär in die Sinus hineingeraten sind, und zwar durch Einrisse in der Sinuswand.

Zu 2. ist zu sagen, daß durch die Untersuchungen von Kraus in einem noch frischen, progredienten Säuglingsfalle gezeigt wird, wie sich außerhalb der Gaucherzellnester die in der Norm nicht oder kaum sichtbaren Retikulumzellen zu großen geweihartig verzweigten Zellkörpern umwandeln, sich aus dem synzytialen Verbande lösen und sich in die charakteristischen Gaucherzellen umbilden. Epstein beschreibt die gleiche lebhafte Umbildung retikulärer Histiocyten in jene Zellen. Häufen sich diese nun an umschriebener Stelle und drängen solche Nester dann die benachbarten Sinus und Pulpastränge zur Seite, so können die Endothelien dieser komprimierten und verödeten Sinus in die Umgrenzung des Nestes eingehen und daher auch gefüllten venösen Sinus zum Verwechseln ähnlich sehen.

Die Begründung für die Genese aus dem retikulären Gewebe geht aus den obigen Einwendungen gegen die endotheliale Histiogenese ganz eindeutig hervor.

Zu der dualistischen Genese der Gaucherzellen möchte ich bemerken, daß sie einmal durch morphologische Befunde (von Evans — van Heukelom u. a.) begründet wird und ferner durch die funktionell-biologi-

schen Eigenschaften des Retikulo-Endothels (Jaffé, Karat, Epstein), und zwar stützen sich die genannten Autoren auf die Lehre des Aschoffschen Histiocytensystems. Die Grundlage für die Aufstellung dieses Systems ist eine wesentlich biologisch-funktionelle. Nach den Untersuchungen von Aschoff — Kiyono sei es in keiner Weise gerechtfertigt, eine strikte Trennung des Endothels vom Retikulum zu machen, da sie die gleiche Reaktionsfähigkeit der beiden Zellarten bei vitaler Karminspeicherung feststellen konnten. Und weil der Morbus Gaucher ein klassisches Beispiel für eine endogen entstandene Speicherung in die lymphatisch-hämatopoetischen Organe ist, zog man die experimentellen Ergebnisse Aschoff — Kiyonos für die Beantwortung der Histiogenesefrage heran und benutzte sie kurzerhand zu histiogenetischen Analogieschlüssen, daß nämlich auch beim Morbus Gaucher dieselbe unbekannte Ursache an beiden Zellarten die gleichen morphologischen wie biologischen Veränderungen hervorrufen müsse. Folglich, so schloß man, stehen die Gaucherzellen sowohl mit dem retikulären wie endothelialen Gewebe in histiogenetischem Zusammenhang.

Gegen das Bedenkliche, das in dieser Art der histiogenetischen Aufklärung liegt, haben in letzter Zeit die meisten Autoren Stellung genommen. Sie halten es für verfehlt, in die rein morphologische Frage genetischer Zellbeziehungen funktionelle Gesichtspunkte entscheidend einzuführen und Zellen, die sich im Speicherungsversuch zwar gleich verhalten, trotz offensichtlicher morphologischer Unterschiede zu verschmelzen.

Vor allem Mandlebaum, der die modernen experimentellen zytologischen Ergebnisse Aschoff — Kiyonos zum Vergleich heranzog, hat mit allem Nachdruck darauf hingewiesen, daß sich diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf eine Speicherung endogener Art, wie der Morbus Gaucher sie darstellt, übertragen lassen. Er betont ausdrücklich, daß die Elemente des retikulo-endothelialen Systems auf verschiedene Reize auch im Experiment wechselnd reagieren, „they react in various ways to many forms of irritation".

Heute ist die Ueberzeugung der meisten Autoren die, daß nur die Retikulumzellen als Urzellen in Betracht kommen, und zwar

1. auf Grund der Turnbullblaureaktion, in der sie den besten Beweis für die funktionelle Spaltung der Retikulo-Endothelien sehen. In der Gauchermilz der Erwachsenen lagert sich ein eisenhaltiges Pigment, das Hämosiderin, ab. Und nun kann man beobachten (Pick), wie die sonst unveränderten Endothelien in äußerst prägnanter Weise die Eisenreaktion geben, während sie in den Gaucherzellen bzw. Retikulumzellen meist ganz negativ ist oder höchstens einige fakultativ gespeicherte Hämosiderinkörnchen anzeigt.
2. auf Grund der Tatsache von Mandlebaum, daß bei verschiedenen Reizen auf die Retikulo-Endothelien die histiocytären Reaktionen nicht völlig parallel ablaufen.

Außer den Retikulumzellen macht Pick noch auf eine andere Entstehungsart in der Milz aufmerksam, die später auch Waugh und Intosch bestätigt haben. Sie konnten genau die Umwandlung aus den spindligen und sternförmigen Adventitial- und Periadventitialzellen größerer und kleinerer Arteriolen in der Umgebung der Malpighischen Körperchen in Gaucherzellen verfolgen. Die Genese aus diesen Clasmatocyten ist ein regelmäßiger Befund, seine Häufigkeit entspricht nur dem Reichtum der Adventitia an solchen Histiocyten.

Auch in den Lymphknoten ist die retikuläre Genese der Gaucherzellen durch die Untersuchungen von Mandlebaum — Downey außer Zweifel gestellt. Dieselbe ist im Knochenmark sehr wahrscheinlich, aber noch nicht bewiesen.

Für die Leber kommen als gesicherte Matrix der Gaucherzellen zunächst allein die Clasmatocyten des Glissonschen Gewebes und die Adventitialzellen der Zentralvenen in Betracht.

Die lienogene Einschleppungstheorie im Sinne einer Metastase (de Jong — van Heukelom) wird durchaus abgelehnt.

Das klinische Bild des Morbus Gaucher.

Das klinische Bild des Morbus Gaucher ist in kurzen Worten ungefähr folgendes:

Die Krankheit entwickelt sich ganz allmählich. Ein pathognostisches Symptom für dieses Leiden gibt es nicht. Doch ist bei voller Ausbildung der gesamten klinischen Zeichen die Diagnose möglich, und zwar verdanken wir diese grundlegenden Angaben über das klinische Verhalten und die Differentialdiagnose N. E. Brill, dem auch die erste autoptisch bestätigte Diagnose gelang.

Einen genauen Aufschluß über die Zeit des manifesten Beginns können uns die Patienten fast in keinem Falle angeben. Gewöhnlich wird in den Kinderjahren früher oder später gelegentlich einer ärztlichen Untersuchung aus oft anderer Ursache ein Milztumor entdeckt, der in seinem Wachstum stetig fortschreitet, und bei erheblichem Umfang pflegt dann auch eine Vergrößerung der Leber zu erfolgen. Auch diese wird im Laufe der Jahre eine beträchtliche, wenn sie auch relativ hinter dem Milztumor zurückbleibt.

Die Oberfläche von Milz und Leber ist glatt. Eine höckerige Beschaffenheit kann nur durch perisplenitische bzw. perihepatische Entzündung bedingt sein, die mit Schmerzen verbunden sein kann. Sonst ist der Tumor völlig schmerzlos, es können zwar „ziehende“ Schmerzen im Abdomen auftreten, die dann aber rein mechanisch durch den kolossalen Tumor ausgelöst werden.

Die äußeren Lymphknoten sind für gewöhnlich nur in Ausnahmefällen nach längerem Bestand des Leidens in geringem Maße geschwollen.

Die Knochen können im späteren Verlauf zuweilen durch Schmerzen an den unteren Enden von Femur und Tibia oder durch Empfindlichkeit von Sternum und Rippen ihre Beteiligung verraten. In manchen Fällen kann das Knochensystem in solchem Maße betroffen und verändert werden, daß der Morbus Gaucher klinisch als eine Skeletterkrankung imponiert, es kann zu Knochenauftreibungen und Spontanfrakturen, an der Wirbelsäule zu Gibbusbildung und Kompressionsbrüchen, in den Gelenken nach Einbruch des Prozesses in dieselben zur chronischen Arthritis kommen.

Ascites fehlt bis auf einen Fall von Brill-Mandlebaum ausnahmslos.

Schon frühzeitig fällt eine eigentümliche ins Gelbliche spielende, mannchmal als blei- oder bronzefarbene oder auch subikterisch bezeichnete Verfärbung der Haut auf, vor allem an den Teilen, die dem Licht ausgesetzt sind (Gesicht, Hals, Hände). Mit Ikterus hat diese Verfärbung nicht das Geringste zu tun. Sie ist lediglich ein Ausdruck der allgemeinen Hämochromatose, die diese Krankheit stets begleitet und mit ihrer Dauer sich verstärkt. Zugleich ist fast immer im inneren Augenwinkel eine bräunlich-gelbe Verdickung nach Art der Pinguecula vorhanden.

Als Folge der Krankheitslokalisation im hämatopoetischen System treten auch gewisse Veränderungen im Blutbild auf. Aber im Anfang zeigt es noch keine speziellen Abweichungen von der Norm. Bei allen Untersuchern war es frei von pathologischen Elementen. Gaucherzellen sind im strömenden Blute bisher nie gefunden worden, wohl gehört zu den Früherscheinungen eine konstante Leukopenie, die bald als Neutro-, bald als Lymphopenie auftritt, aber nur selten höhere Grade erreicht.

Das Verhalten der roten Blutkörperchen sowohl hinsichtlich der Zahl, des Hb.-Gehaltes wie der Resistenz gegen hypotonische Lösungen bleibt lange normal. Der Hb.-Gehalt und danach die Erythrozytenzahl geht erst später zurück.

Es kommt dann zu einer mäßigen hypochromen Anämie (leichten Anaemie vom chlorotischen Typus), die aber weder an der Haut noch an den Schleimhäuten sich durch besondere Blässe geltend macht.

Polychromasie und Poikilozytose spielen keine nennenswerte Rolle. Der Adrenalinversuch ist negativ (Pick), dagegen gibt ihn Lippmann als positiv an als differentialdiagnostisches Zeichen gegen die Banti-Milz.

Sehr charakteristisch ist die in vielen Fällen gefundene Thrombopenie, die vielleicht Beziehungen besitzt zu der haemorrhagischen Diathese. Diese äußert sich am häufigsten in Epistaxis, Zahnfleischblutun-

gen, sogar Blutbrechen, Metrorrhagien, zuweilen in Blutungen in Muskeln und Konjunktiven.

Eine Affektion der Niere gehört nicht zum Krankheitsbild, wohl kann bei erheblichem Milztumor die durch Druckatrophie abgeplattete oder infolge Herabdrängung und Ureterknickung leicht hydronephrotische linke Niere Funktionsstörungen aufweisen.

Der Tod erfolgt nur selten durch Kachexie oder eine rapide progressive Anaemie (Zadeck). Gewöhnlich sind es interkurrente Krankheiten wie Pneumonie, allgemeine septische Infektion, eitrige Cholangitis u. a., die zum Tode führen.

Erhärtet wird die Diagnose durch mikroskopische Untersuchung des durch Punktion aus der Milz gewonnenen Materials, wobei man bei vorliegendem Morbus Gaucher die für die Krankheit charakteristischen Gaucherzellen sieht.

Nimmt man noch das häufige familiäre Vorkommen und die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes dazu, das etwa 7mal so stark befallen wird, dann muß man unbedingt zur sicheren Diagnose eines Morbus Gaucher kommen.

Therapie.

Nur kurz streifen möchte ich die Frage der Therapie.

Die symptomatische Behandlung mit Arsen-Salicylsäure-Dijodyl usw. hat keinen Erfolg. Ebenso die Behandlung der Hämorrhagien durch Bluttransfusionen.

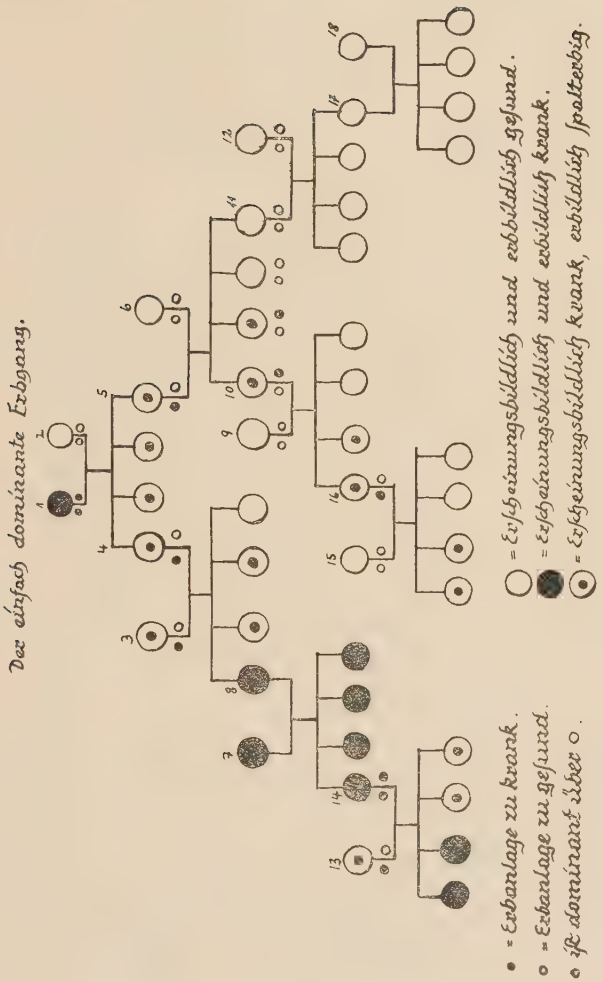
Ueber die Erfolge mit den Röntgenstrahlen fehlen noch die genaueren Angaben.

Da es sich beim Morbus Gaucher um eine Systemerkrankung auf Grund einer Stoffwechselstörung handelt, ist auch von der Milzexstirpation ein Erfolg nicht zu erwarten. Im Gegenteil ist dann nur ein beschleunigtes Wachstum der Leber festgestellt worden. Und in Anbetracht der geringen Beschwerden und des relativ meist gutartigen Verlaufes ist es nicht gerechtfertigt, die Patienten den Gefahren der Operation auszusetzen, die dazu noch eine Mortalität von 21 % hat.

Die Vererbung des Morbus Gaucher.

Die Erbforschung lehrt uns, daß der Erbgang der meisten krankhaften Anlagen an Erbfaktoren oder Gene derart gebunden ist, daß gute wie schlechte Erbanlagen unveränderlich nach den Mendel'schen Regeln über lange Geschlechterfolgen hinweg auf Kind und Kindeskinder übertragen werden. Sie zeigt uns ferner, daß zur Entstehung des Erscheinungsbildes einer Erbanlage ein solcher Erbfaktor von den Eltern übertragen worden sein muß, und daß in bestimmten Fällen schon ein elterliches Gene genügt, um eine Krankheit in Erscheinung treten zu lassen, während in anderen Fällen von beiden Eltern die gleichen Erbfaktoren erst das Erscheinen der krankhaften Abänderung hervorrufen. So nennen wir eine Erbanlage, die schon in der Einzahl eine Krankheit zu vererben in der Lage ist, dominant vererbbar, während wir die andere Form, bei der von beiden Eltern die gleiche Anlage auf das Kind übertragen sein muß, um das Bild der betreffenden Erbkrankheit hervorzurufen, als recessiv oder überdeckt vererbbar bezeichnen, weil sie bei der Uebertragung von nur einem Elternteil äußerlich nicht sichtbar wird. In letzterm Falle müssen also bei den kranken Einzelwesen immer zwei gleiche Erbfaktoren vorhanden sein, an die die krankhafte Anlage gebunden ist. Ein solches Erbbild nennt man dann gleicherbig oder homocygot; im Gegensatz dazu spalterbig oder heterocygot, wenn eine kranke und eine nicht kranke Anlage zur Vererbung kommt. Ist nun bei diesen heterocygoten Kindern der kranke Faktor dominant, dann sind sie phäno- und genotypisch krank, im anderen Falle der recessiven Erbfolge sind die Kinder äußerlich, d. h. phänotypisch gesund, aber in ihrem Erbbild bleibt das krankhafte Gen vorhanden.

Bevor ich nun die Frage beantworten will, ob der Morbus Gaucher vererbbar ist und wenn es der Fall ist, welchem der beiden soeben geschilderten Erbfolgen er dann zuzurechnen ist, möchte ich erst ein Uebersichtsbild in Schemaform für ein klassisches Beispiel von dominantem wie receessivem Erbgang geben.



Ahne 1 mit rein gezüchteter dominanter Krankheit zeugt mit Ahne 2, in deren Familie die betreffende dominante Anomalie nie vorgekommen ist, nur Bastarde, die heterocygot krank sind, da der Vater nur kranke mit der dominanten Anlage vertretene Geschlechtszellen und die Mutter nur gesunde hat.

Verbindet sich nun Ahne 5, der mit einer gesunden und einer kranken Anlage belastet ist, mit einer homocygot gesunden Frau 6, dann können, wie die Tafel zeigt, aus dieser Erbanlagekombination nur Kinder

hervorgehen, die zur Hälfte reinerbig gesund und zur Hälfte zweierbig und auch äußerlich krank sind.

Eine Kombination von 11 und 12 kann natürlich nur gesunde Nachkommen ergeben.

Die phänotypisch gesunden Blutsverwandten der Träger dominanter Anomalien sind somit auch erbbildlich gesund und haben also Anwartschaft auf nur gesunde Nachkommen.

Zusammenfassend sind folgendee Elternkombinationen und Kinderproportionen von gesund und krank zu erwarten:

a) Sind beide Eltern (Ahne 7 und 8) erscheinungs- und erbbildlich krank, so sind alle Nachkommen reinerbig krank;

b) sind beide Eltern (Ahne 13 und 14) erscheinungsbildlich krank, einer reinerbig, der andere zwieerbig, so sind alle Kinder phänotypisch krank, aber 50 % reinerbig und 50 % spalterbig;

c) sind beide Eltern zwieerbig krank (Ahne 3 und 4), so ist $^1/_4$ keimrein gesund, $^2/_4$ zwieerbig krank, $^1/_4$ reinerbig krank;

d) ist ein Elter zwieerbig krank, der anderee reinerbig gesund (Ahne 5 und 6), so sind $^2/_4$ zwieerbig krank, $^2/_4$ reinerbig gesund. Erbgefährlich allein sind, wie man sieht, nur die Kranken.

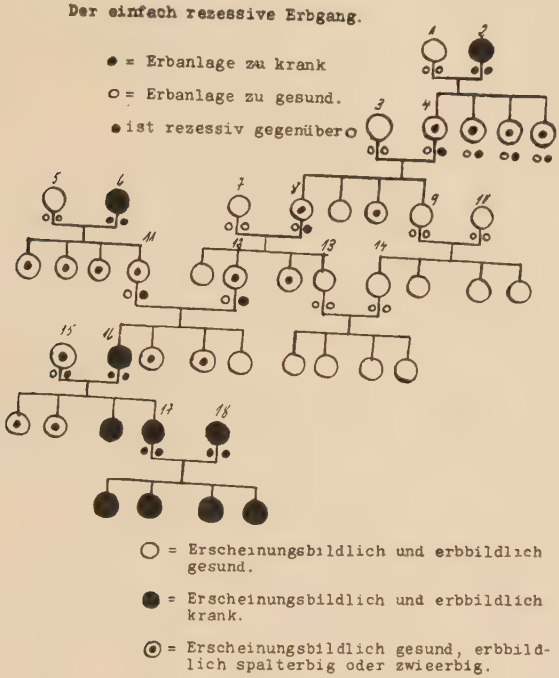
Wenn wir nun die ungefähr rund 100 Gaucherfälle der Literatur auf ihren etwaigen Erbgang untersuchen, so finden wir, obwohl immer danach geforscht wird, mit Ausnahme von 3 Fällen (Rettig, Plehn und Anderson) nicht ein einziges Mal eine direkte Vererbung von Eltern auf Kinder.

Wenn man nun auch einwenden kann, daß beim dominanten Erbgang in einer Generation sogenannte intermediäre Formen oder Manifestationsschwankungen möglicherweise vorkommen, was besagen soll, daß die Durchschlagskraft der Dominanz nicht so augenscheinlich ist und dann Zwischenstufen auftreten, die mit dem dominanten Merkmal wenig oder nichts gemeinsam haben, wodurch die geforderte Kontinuität der dominanten Vererbung scheinbar unterbrochen sein kann, so ändert auch das nichts an der ununterbrochenen Reihe von der jüngsten Generation nach der Vergangenheit hin, die wir beim direkten dominanten Erbgang fordern müssen, denn auch diese Formen spalten wieder gesetzmäßig, wodurch ja gerade die Dominanz gewahrt bleibt.

Auch wenn man diese letzte scheinbare Dominanzunterbrechung beim Morbus Gaucher geltend machen wollte, so können wir doch mit absoluter Sicherheit einen dominanten Erbgang bei dieser Erkrankung ausschließen.

——o——

Anders dagegen liegen die Verhältnisse beim recessiven Erbgang.



Gehen wir wieder von zwei rein gezüchteten Ahnen aus, wovon der eine reinerbig gesund ist, der andere an einer einfach recessiven Krankheit leidet.

Da Ahne 2 bei der Bildung seiner Fortpflanzungszellen nur kranke Anlagen in sie hineinschicken kann und der gesunde Partner nur gesunde, so müssen dann erscheinungsbildlich lauter gesunde, aber zwieerbige Individuen entstehen, weil das kranke Gen recessiv gegenüber dem gesunden ist.

Aber diese Bastarde spalten bei der Geschlechtszellenbildung die Anlagepaare wieder in die zweierlei Anlagen der beiden Eltern, und jede Anlage, kranke wie geesunde, wandert in eine Geschlechtszelle. Kommt es nun zu einer Verbindung des phänotypisch gesunden aber spalterbigen Ahnen 4 mit dem phäno- wie genotypisch gesunden Ahnen 3, so erwachsen daraus erscheinungsbildlich nur gesunde Nachkommen, von denen 50 % auch erbbildlich gesund sind. Daß eine Kombination von 9 und 10 nur reinerbig gesunde Kinder hervorbringt, ist selbstverständlich. Anders ist es, wenn zufällig zwei spalterbige 11 × 12 Nachkommen zeugen, denn da sehen wir zum ersten Male ein Manifestwerden

der Krankheit und zwar ist $^1/_4$ erbbildlich reinerbig-homocygot krank; $^3/_4$ sind erscheinungsbildlich gesund, von denen nur $^1{}_4$ auch erbbildlich ganz gesund ist, während die anderen $^2{}_4$ spalterbig sind.

Noch ungünstiger wird die Kreuzung zwischen 15 × 16, d. h. zwischen einem homocygot Kranken und einem Spalterbigen, denn da ist schon die Hälfte reinerbig krank, die andere Hälfte zwar phänotypisch gesund, aber spalterbig.

Die ungünstigste Kreuzung endlich ist die zwischen zwei recessiven Kranken 17 × 18, welche zu 100 % homocygot kranke Nachkommen ergibt. Aus diesem Recessivschema können wir nun folgende Schlüsse ziehen:

1. In den mit recessiven Leiden durchseuchten Familien sind nicht alle erscheinungsbildlich gesunden Verwandten auch erbbildlich gesund, sondern diese Gesunden sind bald gleicherbig homocygot gesund, bald aber spalterbig, mit je einer Anlage zu krank und einer zu gesund. Es brauchen diese, die die recessive konkurrierende Krankheitsanlage in verdecktem Zustande mitführen, nur auf den entsprechenden recessiven Anlagepaarling in einem Ehepartner zu treffen, um in dem erzeugten Kinde das Leiden offen zum Ausdruck zu bringen.
2. Die Größe der Krankheitsproportionen unter den Nachkommen geht aus dem Vorhergesagten deutlich hervor.
3. Ein recessives Leiden kann durch viele Generationen weitergeschleppt werden, ohne daß es hervortritt. Diese Generationen sind in Wirklichkeit nur scheinbar gesund.

Die Vererbungsweise der recessiven Krankheiten ist somit tücksich. Sie arbeitet mit stark verdecktem Visier, während die dominante Vererbung offen vorgeht. Deshalb war es leicht und absolut sicher, in unserem Falle die Dominanz auszuschließen.

Wogegen die zweite Frage, ob hier denn ein recessiver Erbgang vorliegt oder nicht, viel schwieriger zu entscheiden ist, zumal erst wenige Fälle in der kurzen Zeit von 50 Jahren zur Beobachtung gekommen sind.

Und trotzdem müssen wir mit aller Bestimmtheit annehmen, daß hier eine Vererbung in Frage kommt und zwar nach dem zuletzt geschilderten recessiven Erbgange. In dem oben skizzierten Schema erkennen wir, daß eine phänotypische Manifestation nur dann zu erwarten ist, wenn zwei Spalterbige Nachkommen zeugen (11,12), oder ein Spalterbiger und ein homocygot Kranker (15,16), oder zwei homocygot Kranke (17,18). Ebenso ergibt sich daraus auch die Größe der Krankheitsproportionen unter den Kindern von 25—50—100 %. Und gerade das gehäufte familiäre Auftreten in derselben Generation ist ein besonderes Kriterium dieser Erkrankung. Daraus muß man schließen, daß, wenn sich die gleichen individuellen Symptome bei mehreren Ge-

schwistern finden, auch bei allen diesen Individuen das gleiche kausale Moment mitgespielt haben muß, und daß dieses gleiche kausale Moment nur in derselben Erbanlage speziell bei Geschwistern auch in der gleichartigen Amphimixis zu suchen ist.

Bei allen Autoren, die sich mit dieser Krankheit besonders befaßt haben, finden wir sie als eine konstitutionell bedingte angegeben. Nun liegt ja die Genese der Konstitution in der Erbeinheit, sie ist der Ausdruck zur Kennzeichnung von Anlagen. Somit ist der Morbus Gaucher in seiner Gesamtheit in der Erbkonstitution verankert. Auf diesen konstitutionellen Charakter verweist das schon erwähnte familiäre Auftreten, der sehr frühe Beginn der Erkrankung, die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, sowie die Kombination mit andersartigen konstitutionellen Mißbildungen wie Status hypoplasticus, kleincystige Eierstockdegeneration und die sonst seltenen, bei Morbus Gaucher relativ häufigen, oft zahlreichen Hamartome.

Da der Morbus Gaucher klinisch wie anatomisch auch als völlig ossäre Form und dann wiederum familiär in einer Generation auftreten kann, müssen hier sogar zwei kombinierte konstitutionelle Abweichungen im Spiele sein, eine zur Gauchererkrankung im allgemeinen und die zur Skelettlokalisation im besonderen.

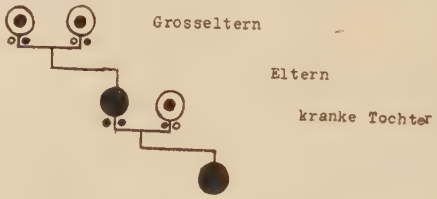
Weil nun der Konstitutionsbegriff identisch ist mit dem Genotypus, so können wir sagen, daß jedenfalls bei diesem Leiden eine ganz besondere abnorme, in der Erbanlage gegebene funktionelle Eigentümlichkeit des retikulären Gewebes die notwendige Voraussetzung der familiär auftretenden, also offenbar recessiven Erkrankung ist. Es liegt also in dem familiären Auftreten dieses Leidens ein unbedingter Beweis dafür, daß für das Zustandekommen dieser Affektion nur erbliche Faktoren von entscheidender Bedeutung sein können.

Ein zweiter Hinweis, daß der Morbus Gaucher ein Erbleiden sein muß, liegt in der Tatsache, daß in 3 Fällen eine direkte Uebertragung auf die Nachkommen beobachtet wurde. Daß der Morbus Gaucher ein seltenes Leiden überhaupt ist und vor allem seine direkte Folge von einer Generation zur anderen noch weit seltener beobachtet wird, mag seinen Grund darin haben, daß die Verwandtenehen auch relativ selten sind, weil sich ja gerade bei Verwandtenehen die überall verborgenen Belastungen recessiven Erbganges leichter offenbaren. Nur so ist es zu erklären, daß Juden häufiger Träger dieser Krankheit sind, weil eben bei ihnen Verwandtenehen auch viel häufiger sind.

Die 3 Fälle nun mit direkter Erbfolge haben uns Rettig-Plehn und Anderson beschrieben.

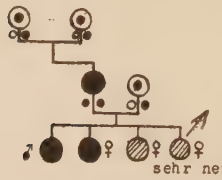
So berichtet uns Rettig 1909 von seiner Patientin mit einem typischen Gaucher, daß er beim Vater dasselbe Leiden habe konstatieren können. Aus dieser Angabe muß man schließen, daß die Großeltern zum min-

desten spalterbig gewesen sind. Aus diesen 3 Generationen läßt sich dann folgender Stammbaum aufstellen:



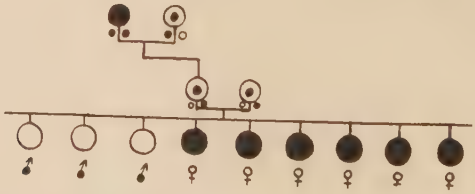
wobei die Mutter ebenfalls eine recessive Heterocygote sein muß. Heiratet nun die Tochter einen homocygot gesunden Mann, dann verschwindet die Krankheit im Erscheinungsbild wieder, aber die Anlage zieht sich durch die Geschlechterfolge hin, bis sie wieder auf einen gleichen Anlagepaarling stößt, wodurch dann das Leiden wieder in Erscheinung tritt.

Plehn: Den gleichen Verlauf konnte uns Plehn berichten, nur daß in einer Generation mehrere Kinder befallen waren.



leidet an psychotischen Zuständen, anscheinend auf hysterischer Grundlage.

Und neuerdings erwähnt Anderson die Familiengeschichte einer russischen Familie, bei der unter 9 Kindern die 6 weiblichen einen Gaucher hatten. Aus der Anamnese der Großeltern läßt sich vermuten, daß auch bei diesen dieselbe Erkrankung vorgekommen ist. Einen ganz eindeutigen Beweis hierfür bringt der Verfasser leider nicht.



Ob die drei männlichen Nachkommen homocygot oder heterocygot gesund sind, kann man in dieser Generation nicht feststellen.

Wenn nun auch diese Fälle nicht durch Milzpunktion oder Autopsie ganz eindeutig als Gaucher-Erkrankungen außer Zweifel gestellt sind und einige Autoren sie deshalb als solche ablehnen, weil das eine oder andere Symptom nicht so klar zum Vorschein kam, so gehen sie darin

sicher zu weit. Wenn im Falle von Rettig beim Vater im klinischen Bild nur die äußere Drüsenschwellung fehlt, und bei Plehn noch ein Ikterus dabei zu finden ist, was man wohl verstehen kann, wenn man bedenkt, daß bei Kindern die Leber in richtigen Tumorknoten hypertrophieren kann, die die Gallenwege komprimieren können, so bedeutet das aber doch nichts anderes, als daß diese Organe noch nicht oder nur wenig affiziert sind. Derartige Differenzen sind doch auch sonst kein ungewöhnlicher Befund und schließen deshalb keineswegs die Zugehörigkeit eines Falles zu einer bestimmten Krankheitsgruppe aus. Es spielt dabei keine Rolle, ob der Phänotypus in der nächsten Generation genau der gleiche ist wie in der vorhergehenden. Das gleiche gilt doch auch für andere Erbleiden, so bilden z. B. die familiär amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) und die Hepatosplenomegalie (Niemann-Pick) zusammen eine einheitliche Erbkrankheit selbst dann, wenn in dieser oder jener Generation eine Komponente vollständig fehlt.

Und wenn wir drittens den Morbus Gaucher gerade mit dieser Erkrankung vergleichen — der Vergleich bezieht sich lediglich auf die Stoffwechselstörung als solche — und auf dieselbe Stufe stellen, von der Kufs einwandfrei den recessiven Erbgang nachgewiesen hat, so ist wohl der Rückschluß gestattet, daß auch der Morbus Gaucher sich recessiv vererbt. Denn beide Krankheiten — Morbus Gaucher wie Tay-Sachs + Hepatosplenomegalie vom Typus Niemann-Pick — haben eine Lipoidstoffwechselstörung als Grundlage, jener die des Kerasins aus der Gruppe der Cerebroside, diese des Cholesterins: beide haben die gleiche Rassedisposition, das gleiche familiäre Auftreten, die gleichen nervösen Störungen und den gleichen zeitlichen Beginn, nur im zeitlichen Verlauf und im klinisch-pathologischen Bild zeigen sie ein unterschiedliches Verhalten.

Wenn nun Pick den Morbus Gaucher zwar als eine familiäre, kongenitale, aber nicht vererbbare Abweichung des Stoffwechsels auf konstitutioneller Grundlage bezeichnet, so können wir ihm in Puncto hereditatis nicht beipflichten. Er kann nur damit gemeint haben, daß hier kein dominant vererbbares Leiden vorliegt. Denn das familiäre und konstitutionelle Moment sind ja gerade der Haupthinweis auf eine recessive Vererbung.

Die Vererbung im Hinblick auf das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses.

Das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses vom 14. Juli 1933 geht von der sicheren Voraussetzung aus, daß es uns heute mit unbedingter Sicherheit möglich ist, in bestimmten Fällen die Beschaffenheit der Nachkommen vorauszusagen. Es sucht das sittlich hochstehende nationale wie völkliche Ziel zu verwirklichen, die Gesundheit und das Wohlergehen kommender Generationen so weit als möglich zu sichern, die Gefahr der Durchseuchung unseres Volkes durch Erbkrankheiten zu bannen und diese von Geschlecht zu Geschlecht seltener zu machen. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen alle, die infolge schädlicher Erbkrankheit einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit bieten, eine Rasseverschlechterung herbeizuführen, von der Fortpflanzung ausgeschlossen werden.

Um eine solche Rasseverschlechterung zu verhüten, muß das Gesetz seine Wirksamkeit nach zwei Richtungen hin entfalten:

1. Die Rasse vor einer progredienten Verschlechterung zu bewahren durch Ausmerzung eines rasseschädlichen Keimplasmas;
2. Keimänderungen im schlechten Sinne, d. h. also eine Keimschädigung vermeiden.

Und auf diesen zweiten Punkt kommt es bei dem recessiven Erbgang vor allem an, denn es ist möglich, durch Rückkreuzung auf einen gesunden Stamm (im Schema 1 × 2) eine recessive Krankheit in Latenz versinken zu lassen, aber jedes Kind bekommt ausnahmslos eine Krankheitsanlage mit. Auf diese Art wird also die krankhafte Veranlagung in der Bevölkerung ungeheuer stark verstreut, es wird viel gesundes, krankheitskeimfreies Stammesblut in das Verhängnis der kranken Familie mit hereingezogen und so die Vorbedingung zu Kreuzungsmöglichkeiten von der Art 11 × 12 im Schema gelegt, bei der die Krankheit wieder offen zutage tritt. Hier ist also der Erbschaden schwer und die Wahrscheinlichkeit, mit der er zu erwarten ist, groß (25—100 %). Es wäre daher eine schwere Verfehlung gegen die Interessen der Rassegesundheit, wenn man Träger von recessiven Erbanomalien, welche eine große Erschwerung der Anpassung an das Leben bedeuten, sich fortpflanzen läßt, und eine große Rücksichtslosigkeit gegen andere gesunde Familien.

Nun ist der Morbus Gaucher eine recessive Erkrankung mit all den eben geschilderten möglichen Folgeerscheinungen und für den Träger bedeutet er eine erschwerte Anpassung an das Leben. Dadurch gibt er nach § 1 Abs. 1 die Voraussetzung, seine Träger von der Fortpflanzung auszuschließen, denn der Abs. 1 lautet:

Wer erbkrank ist, kann durch chirurgischen Eingriff unfruchtbar gemacht (sterilisiert) werden, wenn nach den Erfahrungen der ärztlichen

Wissenschaft mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, daß seine Nachkommen an schweren körperlichen oder geistigen Erbschäden leiden werden.

Aber in Abs. 2 von § 1 gibt uns der Gesetzgeber nur 8 Krankheitstypen an, die er von der Fortpflanzung ausgeschlossen wissen will.

Abs. 2: Erbkrank im Sinne des Gesetzes ist, wer an einer der folgenden Krankheiten leidet:

1. angeborenem Schwachsinn,
2. Schizophrenie,
3. zirkulärem (manisch-depressivem) Irresein,
4. erblicher Fallsucht,
5. erblichem Veitstanz (Huntingtonsche Chorea),
6. erblicher Blindheit,
7. erblicher Taubheit,
8. schwerer erblicher körperlicher Mißbildung.

Nun gilt es, die Frage zu entscheiden, fällt der Morbus Gaucher unter irgendeine Ziffer, und dann unter welche?

In Frage kommt nur Ziffer 8, schwere erbliche körperliche Mißbildung. In der Verordnung zur Ausführung des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses vom 5. 12. 1933 verzichtet der Gesetzgeber darauf, die Mißbildungen näher zu erläutern, er überläßt die Entscheidung den Erbgesundheitsgerichten. Aber in den Erläuterungen, was unter schwerer körperlicher Mißbildung zu verstehen ist, heißt es:

Es handelt sich bei der Ziffer 8 um erblich familiäre, durch Erbanlage bedingte, meist bei der Geburt sichtbare, oft aber erst im späteren Leben gut feststellbare, einseitige oder doppelseitige Abweichungen von der Norm, die im unkorrigierten Naturzustand durch Funktionsbehinderung oder durch Abschreckung die Anpassung an das Leben erschweren und die durch fehlerhafte Entwicklung im Mutterleibe oder im späteren Leben innerhalb der Entwicklungs- oder Wachstumszeit auf erblicher Anlage beruhend sich herausgebildet haben.

Nun ist der Morbus Gaucher eine erbliche, familiäre, kongenitale, meist bei der Geburt schon sichtbare Krankheit, mit schwerer Mißbildung in den inneren Organen und bei der Lokalisation im Skelettsystem mit schweren Knochendeformitäten. Hinzu kommt noch als Ursache für diese Mißbildung morphologischer Art die Abwegigkeit des Chemismus des Stoffwechsels im Körper.

Außerdem haben erst in der letzten Zeit Oberling und Woringer hervorgehoben, daß bei der Erkrankung im Säuglingsalter schwere cerebrale Symptome nicht nur auftreten können, sondern wahrscheinlich gesetzmäßig wiederkehren. Bielschowsky konnte die Großhirnrinde von einem der Fälle Oberlings und Woringers untersuchen. Leider war

das Organ in einem Formol-Alkoholgemisch fixiert, und deshalb für den chemischen Nachweis des Kerasins nicht mehr verwendbar, weil das Kerasin in Alkohol löslich ist. Sollte sich aber bei derartigen Fällen in Zukunft das Kerasin als Aetiologie für die Veränderungen in gewissen Zelltypen der Großhirnrinde herausstellen, dann wären diese cerebralen Störungen auf die gleiche Stufe mit dem Morbus Gaucher zu stellen, wie die amaurotische Idiotie mit der Hepatosplenomegalie vom Typus Niemann-Pick.

Inwieweit vielleicht die nervösen Störungen im Stammbaum von Plehn auch hierher gehören, läßt sich jetzt nicht mehr feststellen. Ergibt nun die weitere Forschung, daß das Kerasin tatsächlich degenerative Prozesse im Zentralnervensystem hervorruft, dann unterstreicht das nur die Richtigkeit der Entscheidung für den Ausschluß solcher Merkmalsträger von der Fortpflanzung.

Krankengeschichte eines Falles von Morbus Gaucher.

(Beobachtet in der Medizinischen Klinik in Münster am 2. 3. 1934.)

Zum Schluß dieser Arbeit will ich noch kurz den in unserer Klinik beobachteten Fall erwähnen.

Familienanamnese:

Vater des Patienten im Alter von 43 Jahren infolge eines Unfalles gestorben. Mutter lebt und ist gesund. Von 7 Geschwistern ist ein Bruder im Alter von 6 Wochen gestorben.

Eigene Anamnese:

Patient ist 27 Jahre alt, von Beruf Sattler. Mit 5 Jahren hatte er Gelenkrheuma, der bis vor 4 Jahren dauerte. Jetzt sind alle Gelenke frei. Vor 1—2 Jahren wurde eine Stauberkrankung der Lunge festgestellt. Vor 6 Monaten hatte der Patient eine Lungenentzündung. Vor 4 Wochen bekam er Lungenbluten. Bei der Untersuchung wurde folgender Befund erhoben:

Mittelgroßer Patient, Kräftezustand mäßig, in der Haut des Halses, der Brust und des Abdomens größere bräunlich pigmentierte Flecken. Am Unterkieferrand sowie in der Axillar- und Leistengegend erbsengroße Drüsenschwellung. In der Milzgegend ist ein fester Tumor mit glatter Oberfläche zu fühlen, der sich bis in die Lendengegend erstreckt und respiratorisch verschieblich ist. Nach unten läßt er sich scharf abgrenzen. Das Abdomen ist weich und nirgends druckempfindlich.

Blutbild ist folgendes:

am 2. 3. 1934:		am 28. 3. 1934:	
Hb.	83 %	Hb.	82 %
Leuk.	3 200	Erythr.	5 200 000
Eryth.	4 850 000	Leukoz.	6 400
Eos.	6 %	Throm.	182 000
Bas.	1 %	Eos.	4 %
Stab.	4 %	Bas.	2 %
Mon.	4 %	Stab.	2 %
Lym.	24 %	Segm.	67 %
Segm.	61 %	Mon.	4 %
		Lym.	21 %

Epikrise:

Es handelt sich um eine geschlossene, vorwiegend cirrhotische Lungen-Tbc. Das Besondere ist, daß bei dem eineiigen Zwillingsbruder genau die gleiche Lungen-Tbc. und auch der gleiche Milztumor besteht. Die Probepunktion der Milz ergibt einige große, blasige Zellen mit excentrisch gelegenem Kern, die Gaucherzellen entsprechen könnten. Eine Tuberkulose der Milz ist wegen der völlig glatten Oberfläche des Tumors wenig wahrscheinlich.

Am ehesten ist an Morbus Gaucher zu denken, wofür

1. das familiäre Auftreten,
2. die Art des Tumors,
3. völlige Beschwerdefreiheit,
4. das Ergebnis der Punktion sprechen.

Die vorgeschlagene Splenektomie wird vom Patienten abgelehnt.

Am 18. 4. 1934 Entlassung.

Literaturverzeichnis.

Andersen: J. amer. med. Assoc. Kongreßzentralblatt Nr. 72, 1933.

Aschoff-Kiyono: Das retikulo-endotheliale System. Ergebn. d. inneren Medizin und Kinderheilk. Bd. 26, 1924.

Barat Jrene: Zur Histopathologie der großzelligen Splenomegalie Typus Gaucher. Fol. haematol. Bd. 26, 1921.

Eppinger: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin, Julius Springer, 1920.

Epstein: Beitrag zur Path. d. Gaucherschen Erkrankung. Virchow Archiv f. path. Anat. u. Physiol., Bd. 253, 1924.

— Beitrag zur Chemie der Gaucherschen Krankheit. Biochem. Zeitschr. Bd. 145, 1924.

— Zur Chemie der Gaucherschen Krankheit u. d. sog. Lipoidzellenhyperplasie. Med. Klinik Nr. 48, 1924.

Gescheff: Ueber die Erfolge d. Milzexstirpation bei M. Gaucher und ihm ähnlichen Erkrankungen. Diss. Frankfurt 1927.

Gütt-Rüdin-Ruttke: Zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. München, Lehmann-Verlag.

Josselin d. J., van Heukelom: Beitrag zur Kenntnis der großzelligen Splenomegalie Typus Gaucher. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. Bd. 48, 1910.

Kawamura: Der Cholesterinstoffwechsel. Jena, Fischer 1914.

Kufs: Sind die familiär-amaurot. Idiotie (Tay-Sachs) und d. Splenomegali (Niemann-Pick) in ihrer Genese identisch. Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten Nr. 91, 1930.

Kiyono: Die vitale Karminspeicherung. Jena, Fischer 1914.

Kraus: Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher, insbesondere der Histogenese d. großzelligen Wucherung. Zeitschr. f. angew. Konstitutionsl., Bd. 7, 1920.

Lieb, Hans: Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie Typus Gaucher. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 140, 1924.

Lippmann: Zur klin. Diagnose des M. Gaucher. Med. Klinik 1922, Nr. 51.

Mandlebaum u. Hall Downey: The histo-pathology and biology of Gaucher's disease (large 'cell splenomegaly). Fol. haematol. Bd. 20, 1916.

Marchand: Ueber sog. idiopathische Splenomegalie Typus Gaucher. Münch. med. Wochenschr. Nr. 54, 1907.

Niemann: Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 79, 1914.

Pick: Zur path. Anat. des M. Gaucher. Verhandl. d. Berlin. med. Ges. 11. 10. 1922, Med. Klinik 1922 Nr. 44 und Diskussion S. 1449.

— Ueber M. Gaucher, seine Klinik, path. Anat. und histiopathogenetische Abgrenzung gegen d. lipoidzellige Splenomegalie Typus Niemann, nebst Untersuchungen über d. M. Gaucher der Säuglinge und über d. Beteiligung d. Skelettsystems. Med. Klinik 1924 Nr. 40, 41, 44, 45, 50, 51; 1925 Nr. 12, 13, 14, 18.

Schaffer, Karl: Sind die familiär-amaurotische Idiotie Tay-Sachs und die Splenomegalie Niemann Pick identisch? Archiv f. Psychologie und Neurologie Bd. 89, 1930.

Sander, Elly: Ein Fall von Splenomegalie. Diss. 1926, Göttingen.

Schlagenhaufer: Ueber meist familiär vorkommende histolog. charakteristische Splenomegalien v. Typus Gaucher. Virchow Archiv f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 187, 1907.

Thoemke, Grita: Zur Histologie der Milz beim M. Gaucher. Diss. Berlin 1928.

Versé, M.: Diskussion zum Vortr. v. L. Pick z. path. Anat. d. M. Gaucher. Med. Klin. 1922, Nr. 45.

Zadeck: Morbus Gaucher. Med. Klinik 1924, Nr. 3.

Zimmermann: Morbus Gaucher. Diss. Göttingen 1930.

Bielschowski, Max: Amaurotische Idiotie und lipoidzellige Splenomegalie. Journal f. Psychologie u. Neurologie, Bd. 36, 1928.

Plehn: Familiäre Milz und Lebervergrößerung mit Anaemie und gutartigem Verlauf. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 40, 1909.

Rettig: Ueber Splenomegalie Typ Gaucher. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 46, 1909.

Lebenslauf.

Ich, Hubert Schröer, wurde am 22. März 1909 als Sohn des Erbhofbauern Theodor Schröer zu Wiltrop b. Soest geboren. Vom 6. bis 13. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule zu Oestinghausen. Danach war ich 5 Jahre auf der Privatschule in Hiltrup. Anschließend bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Unterprima des Städtischen Gymnasiums zu Boppard a. Rh., woselbst ist 1930 meine Studien mit dem Abitur abschloß. 1930—1931 arbeitete ich in der Landwirtschaft. 1931 begann ich mein Medizinstudium an der Universität zu Münster. Nach 5 Semestern bestand ich mein Physikum. Auch meine 6 klinischen Semester absolvierte ich in Münster, wo ich im Herbst 1936 mein Staatsexamen bestand.